Aus der Universitäts-Augenklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. A. Brückner)

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einiger Anaesthetica am Auge, insbesondere von S. F. 147 (Sandoz)

✱

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
vorgelegt der
Medizinischen Fakultät
der
Universität Basel
von

Raoul Pflimlin
med. prakt.

Basel 1928
Druck von Benno Schwabe & Co.

s. Basel
1928.

Aus der Universitäts-Augenklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. A. Brückner)

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einiger Anaesthetica am Auge, insbesondere von S. F. 147 (Sandoz)

*

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
vorgelegt der
Medizinischen Fakultät
der
Universität Basel
von

Raoul Pflimlin
med. prakt.

Basel 1928
Druck von Benno Schwabe & Co.

*18672

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor Dr. A. Brückner

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift, 57. Jahrgang 1927, No. 53, Seite 1268

27914

In der Ophthalmologie ist der Wunsch nach einem Anästheticum, das die Fähigkeit zur Oberflächen- und Tiefenanästhesie zu gleicher Zeit in sich schließt, wohl ausgesprochener wie in anderen Zweigen der Medizin. Die Suche geht nach einem idealen, allen modernen Anforderungen entsprechenden Körper, der keine Nebenwirkungen zeigt, die insbesondere den Verlauf der Augenaffektion in ungünstigem Sinne beeinflussen könnten. Ein solches Mittel gibt es aber noch nicht. Bis heute ist das Cocain das souveräne Mittel für die Oberflächenanästhesie in der Augenheilkunde geblieben. Diese Vorherrschaft hat es einzig und allein zwei Tatsachen zu verdanken: Erstens wirkt es sehr rasch und zweitens schon in minimalen Dosen. Was uns aber immer wieder den Wunsch nach einem anderen Anästheticum erweckt, sind die Nachteile des Cocains: die pupillenerweiternde Wirkung und dadurch eventuell die Glaucomgefahr, dann in höherer Konzentration die Schädigung des Hornhautepithels und in geringem Maße das Brennen beim Einträufeln. Diese Empfindung ist zwar individuell sehr wechselnd, da trotz gleicher Konzentration die Angaben verschiedener Patienten sehr voneinander abweichen, sodaß man diesen Nachteil erst in letzter Linie in Betracht zu ziehen braucht. Ein weiterer Uebelstand sind die Fälle von Idiosynkrasie mit Kollapszuständen auch bei minimalen Dosen des Mittels. Daß bei längerem Cocaingebrauch, wie er wohl auf ärztliche Verordnung auch heutzutage noch vorkommt, die Gefahr einer Gewöhnung mit gewissen schädlichen Folgezuständen gegeben ist, sei nur nebenbei bemerkt.

Das Bestreben der chemischen Industrie geht deshalb dahin, irgend ein Lokalanästheticum für das Auge zu finden, das die Vorteile des Cocains, aber keinen seiner Nachteile besitzt.

Das neue ideale Anästheticum in der Augenheilkunde müßte also sein:

1. Rasch und
2. in minimalen Dosen wirkend.
3. Ein Oberflächen- und Tiefenanästheticum zu gleicher Zeit.

Es dürfte also nicht sein:

1. Pupillenerweiternd und dadurch eventuell druckerhöhend.
2. Es dürfte keine Schädigung des Hornhautepithels verursachen.
3. Es dürfte keine Hyperaemie weder der Conjunctiva noch der Iris erzeugen.
4. Es sollte nicht beißen oder brennen und
5. keine oder wenigstens nur geringe allgemeine Toxizität haben.

Immer wieder werden den ophthalmologischen Kliniken Anästhetica zur Begutachtung zugewiesen. Um sie alle zu diskutieren fehlt Zeit und Raum, denn ihre Zahl ist zu groß. Von bekannteren Cocainersatzmitteln seien nur genannt: Holocain, Novocain, Tutocain, Psicain, Diocain, Alypin und Butyn. Aber alle diese Mittel sind noch nicht das ideale Cocainersatzmittel.

Holocain z. B. macht gelegentlich Trübung der Cornea, bei Epithelbeschädigungen gibt es sogar Kalkinkrustationen (*Mylius*) (6). Um diese Inkrustationen zu verhindern, müßte man ½%ige Essigsäure zusetzen. Auch ist die Anästhesie lange nicht so anhaltend und tief wie bei Cocain, auch ist das Mittel nicht als Tiefenanästheticum verwendbar. Ferner macht es Hyperaemie.

Tutocain wirkt hyperaemisierend, die Wirkung der Anästhesie dauert nicht so lange wie bei Cocain. Um bei blutigen Operationen mit nachhaltigem Erfolg gebraucht werden zu können, ist die Tiefenanästhesie viel zu gering. Des weiteren wurden bei Tutocain in höherer Konzentration Trübungen der Cornea gesehen (*Frese*) (7). *Krebs* (8) sah Pupillenerweiterung und dadurch Steigerung des intraocularen Druckes, was das Mittel gänzlich untauglich zur Tonometrie macht.

Bei *Alypin* ist der Anstieg der Anästhesie viel zu langsam. Auch kommt es nach Bulbusoperationen zu Nachblutungen.

Butyn ist ein Mittel, das nach *Kiep* (9) schneller und auch länger wirken soll als Cocain, ebenso soll seine Toxizität geringer sein. Es ist aber nicht als Tiefenanästheticum zu verwerten und erzeugt eine starke Hyperaemie, die freilich durch Adrenalinzusatz vollständig eliminiert werden kann.

Diocain oder G 88 macht in seltenen Fällen Schädigungen des Hornhautepithels (*Lüssi*) (10), eine schwache Reizhyperaemie und ist nur als Oberflächenanästheticum zu gebrauchen.

Diese kurze Charakterisierung der Mittel soll zeigen, daß die heutigen Anästhetica alle das Cocain noch nicht ersetzt oder gar überholt hätten.

Von der Chemischen Fabrik vormals Sandoz in Basel wurde uns ein Präparat zu Versuchszwecken und zur Begutachtung überwiesen. Es trägt die Bezeichnung S. F. 147. Es sollte geprüft werden, ob dieses Anästheticum den Anforderungen des idealen Mittels, die oben skizziert wurden, entspricht. Um zu einem Ziel zu gelangen, gingen wir zum Teil den gleichen Weg wie die meisten Untersucher auf diesem Gebiete vor uns, indem wir uns der *v. Frey*'schen Reizhaare bedienten. Es stand mir ein Satz von 9 Reizhaaren zur Verfügung, der mir von Herrn Prof. *Brückner* zu diesen Untersuchungen überlassen wurde. Es ist der gleiche Satz, den seiner Zeit *Stüdemann* (4) für seine Untersuchungen verwendete. Die Haare waren von Herrn Prof. *v. Frey* s. Z. selbst geeicht worden.

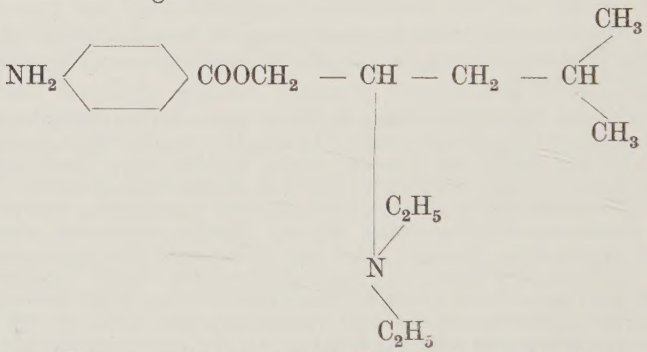
Die Herstellung der Reizhaare kann in kurzen Worten folgendermaßen skizziert werden (aus *v. Frey*'s „Beiträge zur Physiologie des Schmerzsinnes").

An das Ende eines kurzen Holzstäbchens wird ein ungefähr 1—2 cm langes Stück eines Haares, senkrecht zur Axe des Stäbchens, festgeklebt. Je nach der Stärke des Haares, die von verschiedenen Tiersorten stammen, kann ein ganz bestimmter Reiz auf die Hornhaut ausgeübt werden. Die Grundbedingung ist aber, daß man das Haar immer senkrecht auf die Corneaoberfläche aufsetzt, da das Schiefaufsetzen ein Ausgleiten verursachen kann. Dadurch wird eine Summation der Reize erzielt und der Reizwert des Haares in unkontrollierbarer Weise verändert. Der Reiz des Haares kann seinen bestimmten Wert dann nicht überschreiten, wenn es so stark aufgesetzt wird, daß es sich eben krümmt. Der Druckwert des Reizhaares wird auf folgende Art gemessen: auf die eine Schale einer Präzisionswage wird mit dem Reizhaar ein Druck ausgeübt, auf die andere Schale werden so lange Gewichte zugelegt, bis das Haar durchgebogen wird. Dies ist der Druckwert des Haares. Da aber der Reiz auf der Haut oder auf der Cornea nicht nur eine Funktion des Druckes, sondern auch der Fläche ist, muß diese bestimmt werden. Der Querschnitt des Haares wird unter dem Mikroskop mit herausgenommenem Kondensor gemessen, durch Division der beiden Werte wird der Reizwert erhalten, d. h. also $\frac{\text{Kraft}}{\text{Querschnitt}} = \text{Druck} = \frac{\text{g}}{\text{mm}^2} =$ Druckwert nach *v. Frey*. Der Vollständigkeit halber werden bei den Reizhaaren auch noch der Spannungswert in $\frac{\text{g}}{\text{mm}}$, die maximale Kraft in mg, die Reizfläche in $\frac{\text{mm}^2}{1000}$ und der Halbmesser in $\frac{\text{mm}}{100}$ angegeben. In untenstehender Tabelle sind die Werte des mir zur Verfügung gestellten Reizhaarsatzes angegeben:

Reizhaar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Halbmesser in $\frac{mm}{100}$	2	2,3	2,5	3,3	4,9	5,2	6,2	8,5	10,2
Reizfläche in $\frac{mm^2}{1000}$	1,3	1,65	2	3,5	7,5	8,5	12	22,5	33
Maximale Kraft in mg	4	8	20	70	225	425	1200	3400	6600
Druckwert in $\frac{g}{mm^2}$	3	5	10	20	30	50	100	150	200
Spannungswert in $\frac{g}{mm}$	0,2	0,34	0,8	2,0	4,5	8,0	20	40	65

Vom Vorsteher des pharmakologischen Laboratoriums der Firma Sandoz, Herrn Dr. *Rothlin*, wurden mir folgende chemische und toxikologische Daten von S. F. 147 angegeben:

S. F. 147 ist ein N-Diaethylleucinolester der p-Aminobenzoesäure. Es hat die Bruttoformel $C_{17}H_{28}O_2N_2$. Seine chemische Konstitution ist folgende:



Dieser Körper stellt ein weißes Pulver dar und bildet mit Säuren schön kristallisierende Salze. Die Lösungen sind klar und haltbar, lassen sich ohne Verlust an Wirksamkeit sterilisieren. Bei längerem Stehen, besonders am Licht, tritt leichte Gelbfärbung ein.

Auf Grund seiner chemischen Zusammensetzung gehört es zu den lokalanästhesierenden Substanzen der Novocainreihe. Mit letzterem hat es den aromatischen Stamm gemeinsam, unterscheidet sich von diesem aber vor allem durch eine Verlängerung der Kohlenstoffseitenkette. Auf Grund der Versuche besitzt S. F. 147 aber wesentlich andere anästhesierende Eigenschaften als das Novocain; denn im Gegensatz zum Novocain ist S. F. 147 sowohl als Oberflächen- als auch als Tiefenanästheticum zu gebrauchen.

Zur Beurteilung der Giftigkeit des S. F. 147 seien zum Vergleich die Angaben in der Literatur für Novocain und Cocain

wiedergegeben. Die letale Dosis pro kg Kaninchen bei subkutaner Injektion beträgt nach:

	für *Novocain*	für *Cocain*
1. *Biberfeld* (11) zitiert nach *Gebb*	0,35—0,4 g	0,05—0,1 g
2. *Roth* (12)	0,4 g	0,075 g
3. *Gebb* (11)	0,5—0,6 g	

Nach einer privaten Mitteilung von Herrn Dr. *Rothlin* (noch unveröffentlichte Versuche) wurden für Novocain nach subkutaner Verabreichung folgende Daten gefunden:

	Gewicht	*Verabreichte Menge*	*Resultat*
1.	2,185 kg	0,40 g per kg (2%ige Lsg.)	überlebt
2.	2,305 „	0,45 g „ (2%ige Lsg.)	überlebt
3.	2,210 „	0,45 g „ (2%ige Lsg.)	letal
4.	1,970 „	0,45 g „ (4%ige Lsg.)	letal
5.	2,360 „	0,50 g „ (4%ige Lsg.)	letal
6.	2,470 „	0,50 g „ (4%ige Lsg.)	letal

Für das S. F. 147 hat derselbe Autor folgende Daten festgestellt:

	Gewicht	*Verabreichte Menge*	*Resultat*
1.	1,945 kg	0,14 g per kg (2%ige Lsg.)	überlebt
2.	2,230 „	0,16 g „ „	„
3.	2,310 „	0,16 g „ „	„
4.	2,460 „	0,17 g „ „	„
5.	2,330 „	0,18 g „ „	„
6.	2,495 „	0,19 g „ „	„
7.	2,215 „	0,20 g „ „	„
8.	2,560 „	0,22 g „ „	„
9.	2,440 „	0,24 g „ „	„
10.	2,370 „	0,25 g „ „	letal
11.	2,300 „	0,26 g „ „	letal

Nach diesen Versuchen ist also die mittlere letale Dosis für Novocain pro kg Kaninchen bei subkutaner Verabreichung 0,45 g, für S. F. 147 dagegen 0,24 g. Daraus ergibt sich, daß S. F. 147 etwas weniger als 2mal giftiger als das Novocain ist.

Nach *Hoffmann* und *Koch* (13) beträgt die letale Dosis von Novocain für Meerschweinchen nach subkutaner Verabreichung 0,4 g pro kg. Für S. F. 147 fand Herr Dr. *Rothlin* folgende Werte:

	Gewicht	*Verabreichte Menge*	*Resultat*
1.	405 g	0,10 g per kg (2%ige Lsg.)	nicht letal
2.	505 g	0,12 g „ „	„
3.	485 g	0,12 g „ „	„
4.	540 g	0,13 g „ „	„
5.	510 g	0,14 g „ „	„
6.	570 g	0,14 g „ „	„
7.	580 g	0,15 g „ „	letal
8.	550 g	0,15 g „ (1%ige Lsg.)	nicht letal
9.	560 g	0,15 g „ „	letal
10.	510 g	0,16 g „ (2%ige Lsg.)	nicht letal
11.	680 g	0,16 g „ „	letal

mittlere letale Dosis = *0,155 g per kg.*

Daraus ergibt sich, daß für das Meerschweinchen S. F. 147 2,58mal giftiger ist, als Novocain.

Vergleichen wir die Toxizitätswerte von Cocain 0,075 g per kg Kaninchen (nach *Roth*) (12) mit denjenigen von S. F. 147 = 0,24 g per kg Kaninchen (nach *Rothlin*) so ergibt sich, daß Cocain 3,2mal giftiger ist, als S. F. 147.

Meine experimentellen Untersuchungen mit S. F. 147 machte ich zuerst am Tierauge, dann am Eigenversuche und zuletzt an Patienten der Augenheilanstalt Basel. Um aber ein Mittel als mehr oder weniger tauglich bezeichnen zu können, muß man Vergleiche anstellen. Zu diesem Zwecke wurden in gleicher Weise wie S. F. 147 noch Tutocain, Cocain und Diocain geprüft. Zu Untersuchungszwecken stand mir zur Verfügung:

S. F. 147 0,5% 1% und 2% zur Instillation
0,5% à ½ Tropfen Adrenalin } in Ampullen
0,5% à 1 Tropfen Adrenalin } von 1 ccm
0,5% à 2 Tropfen Adrenalin } zur Injektion
Cocain 0,5% 1% und 2% zur Instillation
Tutocain 0,5% 1%, 2% und 4% zur Instillation
Diocain 0,5‰ 1‰, 2‰ und 4‰ zur Instillation.

Als Versuchstiere gebrauchte ich Kaninchen, die noch zu keinerlei anderen Experimenten verwendet worden waren. Um später eventuell den Anstieg der Anästhesie, der bekanntermaßen ein sehr rascher ist, bestimmen zu können, mußte zuerst die Empfindlichkeit der unanästhesierten Hornhaut bestimmt werden. Als Kriterium, ob die Berührung der Cornea mit dem Reizhaar als Schmerz oder Druck vom Kaninchen empfunden wird, wurde, an das Verfahren von *Stüdemann* (4) sich haltend, der reflektorische Lidschluß angenommen. Dabei wurde nicht weiter darauf geachtet, ob der Lidschluß kräftig, oder ob es nur ein Zucken des Oberlides war. Vor Beginn der Untersuchung wurden den Kaninchen die Zilien und Wimpern möglichst kurz geschnitten, um nicht einen reflektorischen Lidschlag durch Berühren dieser Haare zu erhalten. Die Tiere wurden von einem Diener festgehalten, sodaß sie sich praktisch nicht bewegen konnten. Um gültige Vergleichswerte für alle Hornhäute zu bekommen, wurden 17 Punkte angenommen, die immer wieder berührt wurden. Diese waren folgendermaßen über die Cornea verteilt. Gleich wie *Marx* (5) dachte ich mir vier Durchmesser über die Hornhaut gezogen. Jeder dieser Durchmesser wurde von vier Reizpunkten getroffen, am Schnittpunkt der vier Linien war ebenfalls ein Reizpunkt, sodaß ich also 17 Reizpunkte hatte. *Marx* (5) hatte 33 Punkte angenommen, was mir für meine Versuche etwas viel schien. Das Schema der Horn-

hauteinteilung von *Elisabeth Schröder* (2) in 16 Quadrate, schien mir nicht so praktisch, da es schwerer ist, sich immer wieder die Quadrate vorzustellen, um darin die Reizpunkte zu suchen, als die Punkte auf den Radien.

Nachdem die Kaninchen vorbereitet waren, wurde bei allen Versuchstieren die Schwellenempfindlichkeit der Cornea geprüft, d. h. es wurde das schwächste Reizhaar gesucht, das bei Berühren der Cornea einen reflektorischen Lidschluß auslöste. Zunächst wurde mit dem schwächsten Reizhaar begonnen und sämtliche Druckpunkte abgetastet und dann mit zunehmender Stärke der Reizhaare der Reihe nach aufgestiegen, bis zu dem Reizhaar, das bei allen 17 Punkten einen deutlichen Lidschluß erzeugte. In übereinstimmender Weise fand ich bei allen Versuchstieren Druckwerte, von $\frac{30\ g}{mm^2} - \frac{50\ g}{mm^2}$, was den Reizhaaren V und VI entspricht. Es muß zwar gesagt werden, daß schon Druckwerte von 10 und 20 $\frac{g}{mm^2}$ an einzelnen meist in den mittleren Hornhautpartien gelegenen Punkten empfunden wurden. Nach dieser Empfindlichkeitsprüfung wurden den Kaninchen 1 Tropfen ½% Cocain gegeben und zwar auf den obern Rand der Cornea, da ich annahm, daß durch den reflektorischen Lidschlag das Anästheticum rasch gleichmäßig über die ganze Hornhaut verteilt werde. Sofort nach diesem ersten reflektorischen Lidschlag wurde versucht, den Anstieg der Anästhesie mit steigenden Reizhaarstärken zu prüfen. Dies gelang aber vorerst nicht, indem die Tiere die Augen krampfhaft schlossen und es deshalb unmöglich war, überhaupt an die Cornea heran zu kommen. Da dies immer und immer wieder eintrat, kam ich auf den Gedanken, die Tiere an das Einträufeln zu gewöhnen, und zwar durch mehrmalige Instillation irgend einer indifferenten Flüssigkeit (Wasser etc.). Dies geschah an ein paar aufeinander folgenden Tagen mit gleichzeitiger Sensibilitätsprüfung. So gelang es, die Tiere an das Unangenehme der Einträufelungsprozedur zu gewöhnen und den krampfhaften Lidschluß zu vermeiden. Nach diesen Vorbereitungen wurde einem Versuchstier ein Tropfen des zu untersuchenden Mittels instilliert und hierauf der Anstieg und ebenfalls der Ablauf der Anästhesie bis zur ungefähr normalen Sensibilität zurück bestimmt. Um den Anstieg der Anästhesie zu bestimmen, war es natürlich nicht möglich, immer sämtliche 17 Punkte abzutasten. Es wurden 1—2, höchstens 3 oder 4 Reizpunkte geprüft und zwar zentral auf der Cornea. Im Gegensatz dazu konnte infolge der Langsamkeit des Abstieges der

Anästhesie die Sensibilität auf die übliche Weise bestimmt werden, nämlich durch Abtasten sämtlicher 17 Punkte.

Aus den vielen Versuchsreihen, die ich anstellte, wurden die Durchschnitte ausgerechnet, welche für den Anstieg der Anästhesie in Kurvenform festgehalten wurden. Des Raummangels halber seien nur 2 Versuchsreihen für 2% Cocain und 2% S. F. 147 im Protokoll, einige weitere Beispiele graphisch wiedergegeben.

2% Coc. norm. Schwellenwert der Cornea R VI = 50 $\frac{g}{mm^2}$

Zeit	*Reizhaare*	
3 Sek.	R VIII	nicht mehr empfunden
5 „	R VII	„
10 „	R VIII	„
15 „	R IX	„
27 Min. 10 Sek.	R VIII	teilweise empfunden
28 „ 15 „	R VIII	ganz empfunden
29 „ 5 „	R VII	teilweise empfunden
30 „ 30 „	R VII	ganz empfunden
35 „ 10 „	R VI	ganz empfunden

2% S. F. 147 normaler Schwellenwert der Cornea R VI = 50 $\frac{g}{mm^2}$

Zeit	*Reizhaare*	
3 Sek.	R VI	nicht mehr empfunden
5 „	R VII	„
10 „	R VIII	„
15 „	R IX	„
46 Min. 10 Sek.	R IX	teilweise empfunden
49 „ 5 „	R IX	ganz empfunden
50 „ 35 „	R VIII	teilweise empfunden
52 „ 5 „	R VIII	ganz empfunden
53 „	R VII	teilweise empfunden
53 „ 30 „	R VII	ganz empfunden
58 „ 20 „	R VI	ganz empfunden

Die Schnelligkeit des Anstieges der Anästhesie wurde dann kurvenmäßig zusammengestellt und zwar auf zweierlei Arten. Erstens wurden die einzelnen Mittel, prozentuell gleich stark, miteinander verglichen, z. B. das 2%ige Cocain mit dem 2%igen Tutocain etc. Dabei konnte ich folgendes feststellen:

1. Bei 0,5% Konzentration (Fig. 1) ist aus der Kurve sofort ersichtlich, daß S. F. 147 am schnellsten den Kulminationspunkt der Anästhesie erreichte, vor Cocain und Tutocain und zwar konnte schon nach 35 Sekunden mit dem Reizhaar IX = 200 $\frac{g}{mm^2}$

keine Reaktion mehr erzielt werden, bei Cocain dagegen erst nach 40 Sekunden und bei Tutocain erst nach 1 Minute 10 Sekunden. Diocain von 0,5‰ Konzentration wirkt nie so stark anästhesierend, daß die Empfindlichkeit der Cornea mit den zur Verfügung stehenden Reizhaaren als aufgehoben gelten konnte. Die Berührung mit dem Reizhaar IX wird immer von allen 17 Punkten mit einem reflektorischen Lidschluß beantwortet.

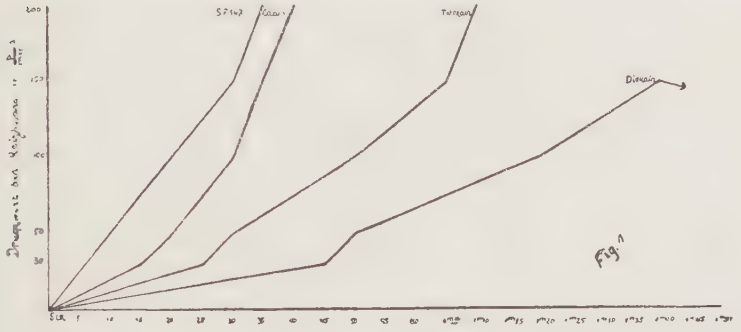


Fig. 1.
Schnelligkeit des Anstieges der Anaesthesie bei den 4 Mitteln in ½% Konzentration.

2. Bei 1% Konzentration erreichen S. F. 147 und Cocain zu gleicher Zeit und zwar in 25 Sekunden den noch meßbaren Anästhesiehöhepunkt. Die Cocainkurve steigt zuerst rascher, später aber langsamer an. S. F. 147 dagegen erreicht diesen Punkt in eher gleichmäßiger Kurve. Erst viel später folgen Tutocain (60 Sekunden) und Diocain (1 Minute 10 Sekunden).

3. Bei 2% Konzentration sind sich Cocain und S. F. 147 ebenbürtig, denn schon nach 15 Sekunden haben beide auf gleichem Kurvenweg den Druckwert von $200 \frac{g}{mm^2}$ überschritten. Etwas später kommt Tutocain (30 Sekunden) und Diocain (50 Sekunden).

4. Bei 4% Konzentration resp. 4‰ konnte ich nur Tutocain und Diocain prüfen und fand einen schnelleren Anstieg der Anästhesie für Diocain.

Zweitens wurden die einzelnen Mittel in verschiedener Konzentration jedes für sich geprüft (Fig. 2—4). Dabei ist es natürlich klar, daß die 2%ige Lösung schneller die obere Grenze der Anästhesie erreicht, wie die ½%ige.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß S. F. 147 ebenso rasch, wenn nicht noch rascher anästhesierend wirkt, wie Cocain und sicher seine Wirkung schneller eintritt als diejenige von Tutocain und Diocain.

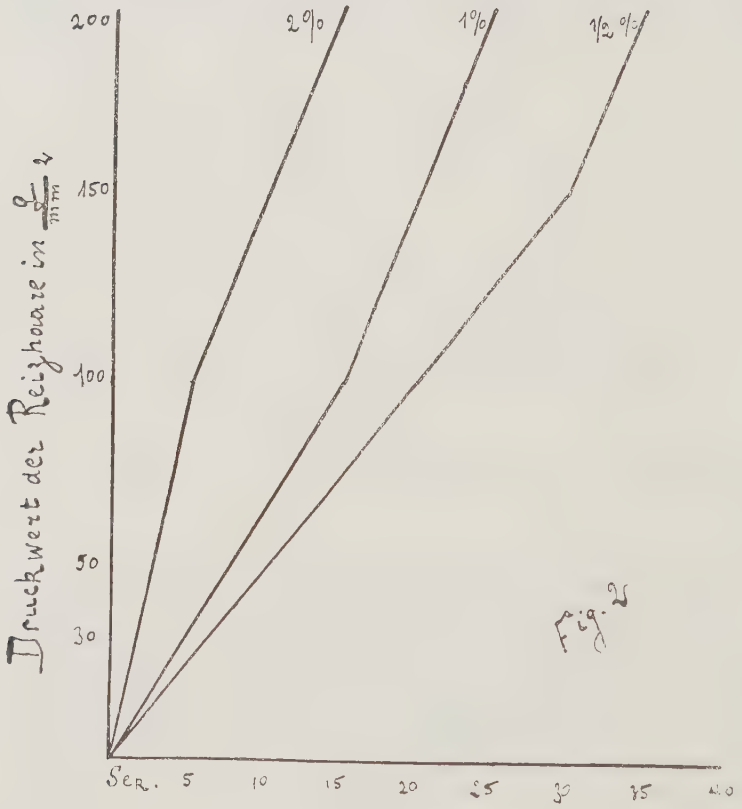


Fig. 2.
Schnelligkeit des Anstieges der Anaesthesie bei S. F. 147.

Da der Abstieg der Anästhesie im Gegensatz zum Anstieg viel langsamer ist, war es möglich, wieder sämtliche 17 Punkte zur Sensibilitätsprüfung abzutasten.

Aus den Versuchsreihen konnten folgende Resultate in Tabellenform zusammengestellt werden: (Siehe Tab. pag. 14.)

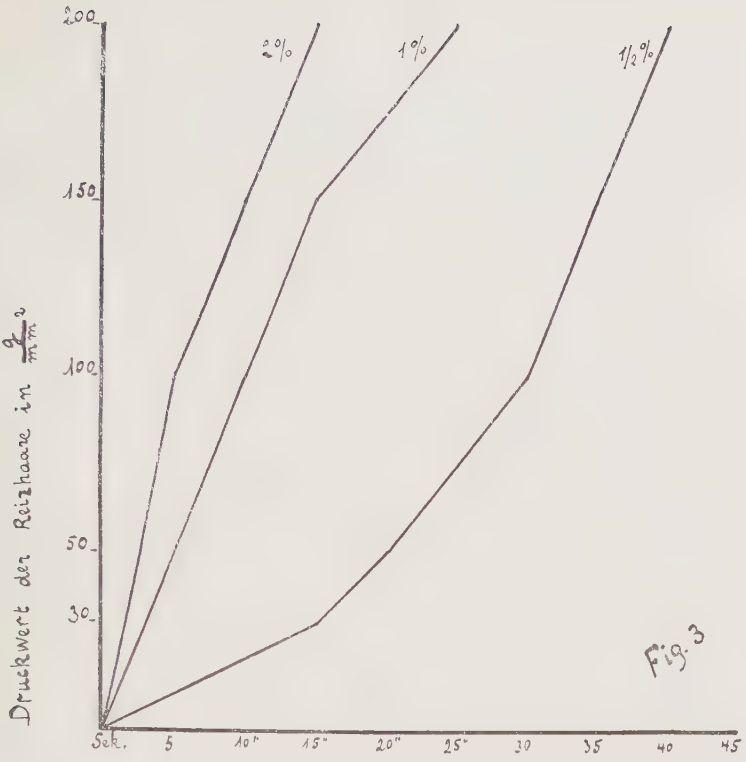


Fig. 3. Schnelligkeit des Anstieges der Anaesthesie bei Cocain.

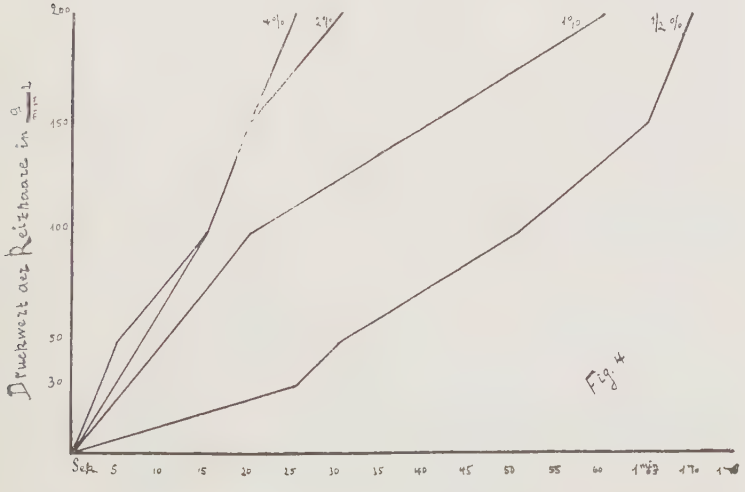


Fig. 4. Schnelligkeit des Anstieges der Anaesthesie bei Tutokain.

Mittel	%	Beg. d. Abst. d. Anästhesie Min.	Sek.	Dauer d. Abst. d. Anästhesie Min.	Sek.	Dauer der d. Anästhesie Min.	Sek.
Cocain	0,5%	13	15	8	15	21	30
	1%	16		7	10	23	10
	2%	27	10	8		35	10
S. F. 147	0,5%	4	5	11	20	15	25
	1%	7	20	9	40	17	
	2%	46	10	12	10	58	20
Tutocain	0,5%	1	30	9	50	11	20
	1%	5	30	14	25	19	5
	2%	8	5	12	5	20	10
	4%	12	30	8	40	21	10
Diocain	0,5‰	3		4	15	7	15
	1‰	27	20	10	40	38	
	2‰	71	35	24	25	95	15
	4‰	80	20	144	40	225	

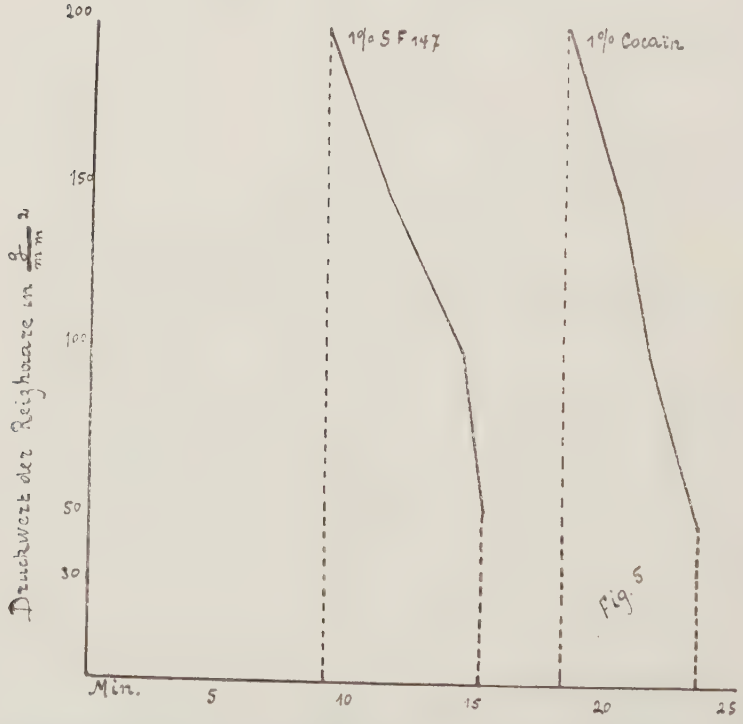


Fig. 5.

Schnelligkeit des Abstieges der Anaesthesie bei 1% Konzentration (Cocain u. S. F. 147).

Für 1 und 2% Konzentration von Cocain und S. F. 147 wurden Kurven aufgestellt. Dabei konnte festgestellt werden:

1. Bei 1% Konzentration (Fig. 5) ist die Dauer der Anästhesie für S. F. 147 kürzer als bei Cocain, nämlich nur 17 Minuten statt 23. Die meßbare Kurve des Abfalles ist dagegen bei S. F. 147 länger wie bei Cocain.

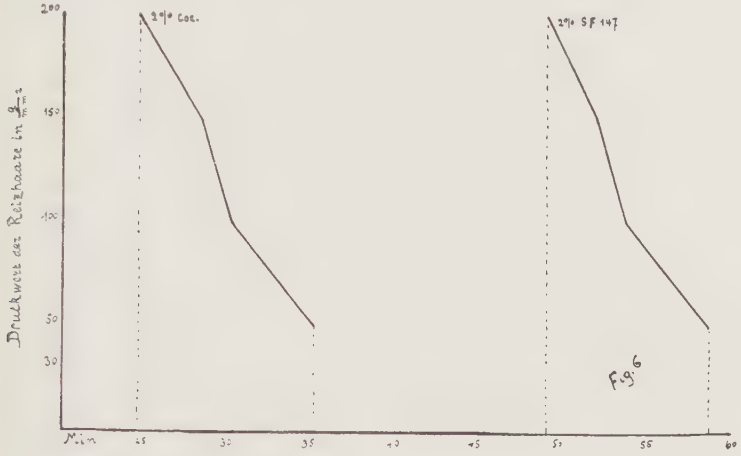


Fig. 6.

Schnelligkeit des Abstieges der Anaesthesie bei 2% Konzentration (Cocain u. S. F. 147).

2. Bei 2% Konzentration (Fig. 6) dauert die Anästhesie von S. F. 147 58 Minuten, bei Cocain dagegen nur 35 Minuten. Die meßbare Kurve ist bei Cocain länger zu bestimmen wie bei S. F. 147 d. h. der Abfall dauert länger.

Aus der Tabelle und den Kurven ist ersichtlich, daß S. F. 147 in geringerer Konzentration (0,5 und 1%) dem Cocain nicht ganz ebenbürtig ist, in 2% Lösung aber haben wir eine Praevalenz des S. F. 147 zu verzeichnen.

Bei der Bestimmung des Abstieges der Anästhesie fiel mir einigemale auf, daß die Wirkung zuerst eine Zeitlang in normaler Weise abnahm, um dann aber plötzlich wieder teilweise zurückzukehren, sodaß wieder höhere Druckwerte nötig waren, um durch Berührung der Hornhaut einen reflektorischen Lidschluß auszulösen. Nach einiger Zeit trat dann wieder der Ab-

stieg der Anästhesie ohne weitere Störung bis zur normalen Sensibilität der Cornea ein. Als Beispiel sei ein Versuch aus einer der Versuchsreihen hier angeführt.

2% S. F. 147 normaler Schwellenwert der Cornea R VI = 50 $\frac{g}{mm^2}$

Zeit	*Reizhaare*	
5 Sek.	R VII	nicht mehr empfunden
10 „	R VIII	„
15 „	R IX	„
34 Min. 15 Sek.	R IX	teilweise empfunden
35 „ 55 „	R IX	ganz empfunden
36 „ 55 „	R IX	teilweise empfunden
40 „ 10 „	R VIII	ganz empfunden
46 „ 10 „	R IX	teilweise empfunden
49 „ 5 „	R IX	ganz empfunden
50 „ 35 „	R VIII	teilweise empfunden
52 „	R VIII	ganz empfunden usw.

Hier war also schon nach 34 Minuten die Anästhesie im Abnehmen begriffen, stieg aber dann wieder erneut an, um erst nach 46 Minuten den normalen Ablauf zu nehmen.

Diese Versuche (es mochten ungefähr 2% sein) wurden zur Bestimmung des Durchschnittes und zur Begutachtung des Abstieges der Anästhesie ausgeschaltet, da sie nur eine unnötige Erschwerung der Berechnung gemacht hätten, ohne das Resultat wesentlich zu ändern.

Schon *Marx* (5) hat diese Eigentümlichkeit der Anästhetica bemerkt und bezieht sie auf eine eigentümliche nervöse Einstellung der Hornhaut. Eine andere Theorie wäre die, daß aus dem Tränensack eine Spur Anästhesierungsflüssigkeit durch irgend einen Mechanismus wieder in den Conjunctivalsack zurückgepreßt wird, um so wieder einen erneuten Anstieg der Anästhesie zu bewirken.

An Mensch und Tier wurde nachgeprüft, ob das S. F. 147 Epithelschädigungen der Cornea verursacht. Die Hornhäute wurden mit dem Spaltlampenmikroskop zuerst ohne Anästheticum und dann nach Einträufelung des Mittels in 2%iger Lösung untersucht. Bei sämtlichen Untersuchungen war es unmöglich, irgendeine Schädigung des Epithels wahrzunehmen. Auch bei Fluorescinfärbung war nichts Abnormes zu sehen. Leider war das Fluorescin bei den Kaninchen von nicht großem Wert, da schon die normale Cornea das Fluorescin gleichmäßig annimmt.[1])

[1]) Auch an dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. *Franceschetti*, Oberassistent der Klinik, danken, der sämtliche Spaltlampenuntersuchungen nachkontrollierte.

Was uns bei den Versuchen an der menschlichen Cornea vor allem auffiel, war die Hyperaemie, die das Mittel erzeugt. Durch 1—2 Tropfen Adrenalin konnte sie zum Schwinden gebracht werden. Gleich wie beim Cocain kam bei Instillation des Mittels das unangenehme Brennen zum Ausdruck.

Klainguti (14) erklärt in seiner Arbeit das Mittel für ein mäßig stark wirkendes Mioticum. Diesen Befund konnten wir nur bestätigen. Er gibt an, daß in 45 Minuten die Pupillenweite von 3,5 auf 2,5 zurückgegangen sei.

Nachdem so die vorbereitenden Untersuchungen am Tier- und Menschenauge gemacht worden waren, das Mittel sich als gutes Oberflächenanästheticum erwiesen hatte, gingen wir an die praktische Auswertung desselben am Menschen.

Vor allem wurden sämtliche *Corpora aliena in cornea* mit S. F. 147-Anästhesie in 2%iger Lösung entfernt. Das Verfahren war folgendes: Es wurde 1 Tropfen des Mittels instilliert und der Anästhesieanstieg bestimmt. Dabei konnte ich konstatieren, daß auf der Cornea des Auges mit dem Fremdkörper der Anstieg immer 50—60 Sekunden dauerte, was ich mir mit einem erhöhten Reizschwellenwert derselben erklärte. Daraufhin wurden noch 3 Tropfen gegeben, und dann auf die übliche Weise der Fremdkörper entfernt. Sehr selten mußte nochmals nachgeträufelt werden, was übrigens beim Cocain ebenfalls der Fall sein kann. So wurden während drei Monaten in der Poliklinik sämtliche Hornhautfremdkörper (94) auf diese Weise entfernt, ohne daß jemals Kollapszustände wie bei Cocain auftraten, oder sonst welche Komplikationen sich zeigten.

Während dieser Zeit wurden auch alle *Bulbusdruckmessungen* mit S. F. 147 und Holocain abwechselnd gemacht. Die meisten Patienten gaben an, daß das neue Mittel lange nicht so brenne, wie Holocain. Die Druckkurven, die mit S. F. 147 aufgestellt worden waren, gaben keine Abweichungen gegenüber denen mit Holocain.

Die *Sondierungen* des Tränensackes wurden ebenfalls abwechselnd mit S. F. 174 und Cocainanästhesie gemacht. Dabei fanden wir bei Cocain keinen Vorteil gegenüber dem neuen Mittel.

Später folgten die eigentlichen *Bulbusoperationen*. Zuerst wurden ein paar Discissionen gemacht. Wie üblich wurden 8—10 Tropfen des Anästheticums innerhalb einer halben Stunde in den Conjunctivalsack eingeträufelt, dazu 2—3 Tropfen Adrenalin. Beim Schnitt trat anfänglich etwas Blut in die Vorderkammer. Bei den spätern Discissionen und Iridektomien wurde mehr Adrenalin zugegeben, was die Hyperaemie vollständig ausschaltete. Es folgten noch vier Cataractextractionen, die alle ohne Blutungen oder andere Komplikationen abliefen.

Da bei Alypin Nachblutungen beobachtet worden waren, achteten wir bei der Nachkontrolle der gemachten Operationen immer auf diesen Uebelstand, aber nie konnte etwas Aehnliches gefunden werden, sodaß mit großer Sicherheit diese Komplikation als nicht in Betracht kommend ausgeschlossen werden darf.

Nachdem sich das Mittel als Oberflächenanästheticum auch bei Bulbusoperationen gut bewährte, gingen wir daran, das Mittel als Tiefenanästheticum zu verwenden. Von der Firma Sandoz wurden uns Ampullen von 1 ccm Inhalt 0,5% mit ½ Tropfen Adrenalin geliefert. Es kamen vor allem Chalazien, Xanthelasmen und Aehnliches in Betracht. Bei nur ½ Tropfen Adrenalin bluteten die Operationswunden ziemlich stark, was uns veranlaßte, von der Firma Sandoz in die 1 ccm Ampullen 1 Tropfen und später sogar 2 Tropfen beifügen zu lassen. Bei den letztgenannten Ampullen war die Blutung auf ein Minimum gesunken.

Für ein *Chalazion* injizierten wir beispielsweise ½ ccm S. F. 147 0,5% mit 2 Tropfen Adrenalin. In den Conjunctivalsack kamen 2 Tropfen 2% S. F. 147-Lösung. Nach 1 Minute wurde mit der Operation begonnen. Die Patienten hatten nie unter irgendwelchen Schmerzen zu leiden. In dieser Weise wurden rund 20 Chalazien und 4 Xanthelasmen entfernt. Bei der Kontrolle haben wir nie Folgen der Injektion gesehen (Nekrosen etc.).

Ebenso gut wie die Chalazien konnten zwei *Tränensackoperationen* gemacht werden. Dabei wurden jedesmal 2 ccm S. F. 147 à 0,5% mit 2 Tropfen Adrenalin injiziert. Nach 10 Minuten wurde mit der Operation begonnen, die Anästhesie war sehr gut und die Blutung in normalen Grenzen.

Desgleichen wurden verschiedene *Schieloperationen* (Tenotomien 4, Vorlagerungen 3) ausgeführt. Die Anästhesie war dauernd gut, die Blutung eine geringe.

Mit S. F. 147 wurde auch eine *Enucleation* gemacht (Hydrophthalmus). Die Entfernung des Auges geschah in Ganglionanästhesie. Nach 15 Minuten wurde mit der Operation begonnen. Die Anästhesie war gut und die Blutung in normalen Grenzen.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß unsere Versuche folgendes ergeben haben: in S. F. 147 müssen wir eine gute Bereicherung der Mittel zur Lokalanästhesie in der Ophthalmologie erblicken.

Als Vorteile können wir angeben: das sehr schnelle Eintreten der Wirkung, ihr langes Anhalten und vor allem, was bis jetzt noch nicht in der Augenheilkunde vorhanden war, ein Mittel, das zur Oberflächenanästhesie *und* zur Tiefenanästhesie gleich gut verwendbar ist.

Als Nachteile kommen in Betracht die Hyperaemie, die aber durch Adrenalin zu beheben ist, und das Brennen.

Als Resultat von allgemeinem Wert kann wohl angenommen werden, daß es gelungen ist, bei verschiedenen Mitteln und für verschiedene Konzentrationen dieser Mittel den Anstieg der Anästhesie zu bestimmen und kurvenmäßig darzustellen.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. A. Brückner, für die Anregung zur obigen Arbeit, sowie für die gütige Beratung bei der Ausführung der Versuche, meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. *Krückmann, Emil:* Ueber die Sensibilität der Hornhaut. v. Graef. Arch. f. Ophthalmolog. 1895, Bd. 41. — 2. *Schröder, Elisabeth:* Prüfung der Hornhautsensibilität nach operativen Eingriffen. v. Graef. Arch. f. Ophth. 1923, Bd. 111. — 3. *Stüdemann, H.:* Tutocain, ein neues Lokalanästheticum bei Augenoperationen. Klin. Monatsb. f. Augenheilkunde 1924, Mai/Juni. — 4. *Stüdemann, H.:* Quantitative Prüfung verschiedener Anästhetica in ihrer Wirkung auf die Hornhaut.v. Graef. Arch. f. Ophth. 1925, Bd. 115. — 5. *Marx, E.:* Die Empfindlichkeit der menschlichen Hornhaut. Hirzel, Leipzig 1925. — 6. *Mylius:* Ueber Holocaintrübungen der Cornea. Zeitschrift f. Augenheilkunde 1925, Bd. 55. — 7. *Frese:* Tutocain in der Ophthalmologie. Klin. Wochenschrift 1924, No. 28. — 8. *Krebs, H.:* Tutocain ein neues Anästheticum. Münchner Med. Wochenschrift Jahrgang 71, No. 20, 1924. — 9. *Kiep:* The use of Butyn in ophthalmic practice. Bull. of the ophthal. soc. of Egypt. Jg. 1923. Pg. 93. — 10. *Lüssi:* Ueber ein neues Lokalanästheticum „88 G.". Schweiz. Med. Wochenschrift 1924, No. 25. — 11. *Gebb:* Ueber Novocain und seine anästhesierende Wirkung am Auge. Arch. f. Augenheilkunde 1906, Bd. 55. — 12. *Roth:* Hygien. Lab. Bullet. 1916, Nr. 109, Treas. Dep. Unit. Stat. Publ. Health Serv. Washington 1917. — 13. *Hoffmann* und *Koch:* Siehe „Die Lokalanästhesie" von Fritz Härtel 1920, Tabelle S. 41. — 14. *Klainguti:* Versuche mit einem neuen Anästheticum. Schweiz. Med. Wochenschrift Jg. 54, No. 24.